

EL QUE ÉS IMPORTANT ÉS EVITAR EL RISC D'EXPLORACIONS O TRACTAMENTS INNECESSARIS PEL MALALT

Antoni Bayés de Luna

Acadèmic numerari electe

La meua intervenció es podria resumir en una sola frase "*primum non nocere*". El meu pare me la repetia tot sovint quan volia fer-me entendre que l'actuació del metge pot ser a vegades perillosa per al malalt i que sempre s'ha de vigilar que la nostra presa de decisions no el perjudiqui.

És cert, el metge pot decidir exploracions diagnòstiques o actuacions terapèutiques que en comptes de curar poden perjudicar, o inclòs matar al malalt. Anem a fer algunes consideracions sobre aquest tema amb el convenciment que globalment la Medicina ha millorat molt la salut de la població i s'ha aconseguit perllongar la vida no només dels infants, i d'això se'n parlarà després, amb les vacunacions i la lluita contra les malalties infeccioses, sinó també dels adults. En els últims 25 anys la vida s'ha allargat 8 anys de mitjana, la major part dels quals ha estat gràcies a la lluita contra les malalties cardiovasculars. Així i tot, hem d'admetre que hi ha encara molts riscos derivats del desconeixement dels possibles efectes tòxics o perjudicials de fàrmacs i tècniques noves.

Qui n'és responsable d'aquest desconeixement? Naturalment part de la culpa és el metge. Deixeu-me però que exposi, quines són les circumstàncies que afavoreixen que el metge apliqui o aconselli malament els nous fàrmacs i procediments diagnòstics i terapèutics. Fins a meitat del segle XX els tractaments nous eren introduïts per un professor d'un gran hospital que presentava la seva experiència clínica amb un nombre reduït de malalts, la meitat seguint el nou tractament i l'altre meitat no. Com que amb prou feines es contemplava el valor de l'estadística era més la impressió de que certament anava bé i el prestigi del metge el que decidia si el fàrmac era bo o dolent. Però aquests assaigs clínics inicials tenien greus mancances, sobretot derivades de la falta de rigor estadístic, de controls de seguretat i de l'esbiaixada que es produïa quan es decidia si el malalt s'incloua en el grup tractat o en el grup placebo. Per exemple, als anys 40 es varen fer assaigs clínics per decidir si el malalt amb infart havia de prendre o no dicumarol. Es va pensar que es podia comparar els malalts que començaven el tractament els dilluns, dimecres, i divendres, amb els que el començaven dimarts, dijous i dissabte. La picaresca d'ingressar un dia abans o després segons es volgués donar o no el nou tractament, va fer que l'esbiaixada fos inevitable. De fet el primer treball que es considera va ser el pioner dels assaigs clínics randomitzats no va aparèixer fins 1948, publicat al British Medical Journal el 31 d'octubre. Va ser

l'estudi randomitzat sobre el tractament de la tuberculosi per estreptomocina. D'aleshores ençà els assaigs clínics s'han anat fent cada vegada més segurs des del punt de vista científic amb la posada en marxa de la randomització a cegues, els comitès de direcció i de seguretat imparcials, llibertat científica per part de la indústria, control de resultats abans de finalitzar els assaigs els anomenats "*interim analysis*" per veure si ja hi han diferències estadísticament significatives, etc.

A pesar de tot això fins fa poc alguns dels fàrmacs que es comercialitzaven temps després s'havien de retirar per efectes secundaris greus. Veiem alguns exemples. La flecainida, un antiarítmic tipus 1C de la classificació de Vaughn-Williams, fa uns 15 anys es va demostrar en l'estudi CAST que era més perillosa que el placebo quan es donava per evitar arítmies en malalts postinfart, doncs la incidència de mortalitat era més alta en el grup de malalts que prenién aquest fàrmac que en el grup control. Els laboratoris MSD i Bayer fa pocs anys van haver de retirar del mercat al posar-se de manifest l'existència d'efectes indesitjables greus, els seus fàrmacs VIOX (inhibidor COX2) i Cerivastatina, una estatina d'última generació. A la casa Bayer se li varen complicar les coses encara més quan en un metanàlisi es va demostrar que la nifedipina d'acció ràpida, el clàssic Adalat, presentava un augment de mortalitat. Varen reaccionar fent l'assaig "*ACTION*" en el que hi vaig intervenir com a membre del "*safety committee*" amb el que es volia demostrar que la forma de lliberació retardada era millor que el placebo. El resultat va acabar en empat. El nou Adalat és un bon hipotensor però no es va poder demostrar clarament que reduís la mortalitat. Just fa uns pocs dies hem llegit a la premsa la polèmica amb el fàrmac "*Agreal*" després d'estar molts anys comercialitzat es va retirar perquè produïa en alguns casos efectes indesitjables en el SNC. En aquests moments dos fàrmacs que estaven ja a punt de ser comercialitzats el ximelagatran d'AstraZeneca, anticoagulant oral que no necessita control dels temps de protombina com el cumarinics i que per tant suposava un gran èxit de vendes, s'ha suspès la sortida al mercat degut a que un petit percentatge de casos presentava un increment de les transaminases que s'ha considerat podia ser perillós. També l'antiarítmic dronedarona de Sanofi-Aventis se li ha demanat més estudis abans de sortir al mercat per demostrar que no és perjudicial pels malalts amb insuficiència cardíaca.

El pitjor és que tot això passa en general quan ja la indústria ha gastat molts milions de dòlars o euros com van ser els casos abans esmentats. És doncs evident que la recerca de nous medicaments és cada vegada més difícil. Un altra factor afegit a les dificultats en el desenvolupament de nous fàrmacs és que no sempre estic segur que la tasca dels experts que participen en els diferents comitès sigui feta a la perfecció, no pas per mala fe, sinó per excés de feina o perquè l'accepten perquè no saben dir que no o perquè poden perdre la compensació econòmica, etc. Això formaria part dels pecats dels experts que va expressar en un dels articles més debatuts dels últims anys en David Sacket, publicat al BMJ l'any 2000.

Actualment es necessita l'experiència acumulada en 2-3 assaigs clínics perquè es canviïn les guies d'actuació mèdica que periòdicament surten, en general auspiciades per les Societats Científiques. Cal dir que aquestes han de servir d'orientació. És evident que si s'apliquen d'una manera correcta, el malalt en surt beneficiat però s'ha de tenir en compte sempre quines són les seves limitacions i les dificultats de la seva implementació en la que hi intervenen a vegades també aspectes econòmics. A més s'ha de saber que tot sovint s'utilitzen com a medicina defensiva, actuant els metges d'acord amb elles per quedar ben resguardats de qualsevol reclamació. Les guies són per seguir-les però valorant que hi ha coses que s'han de matitzar molt bé. D'aquí la importància d'afegir-hi l'experiència personal. Hem passat doncs d'una medicina basada en la relació metge-malalt a una medicina basada en l'evidència que si bé es sustenta en els assaigs clínics, d'acord amb el concepte de David Sacket s'ha de basar també l'experiència clínica individual. Encertadament també en James Weinberg en el seu article "Guidelines and intuition" aparegut el Maig de 1999 al JACC parla de la necessitat d'aquesta integració evidència-experiència.

En el futur la farmacogenòmica, de la que suposo se'n parlarà a continuació, servirà per fer un tractament a mida per cada malalt, per exemple per conèixer a quins malalts els seran útils els betabloquejants i a quins no, amb la qual cosa s'estalviarà una part important de la població dels efectes secundaris del mateixos.

Cal doncs que el metge rebí informació fidedigna quan un nou medicament es comercialitza per estar segurs de quins són els possibles efectes secundaris i poder prendre en cada cas la decisió més adient. Per aconseguir això les Institucions mèdiques en general, i especialment les Societats Científiques tenen l'obligació, no només d'organitzar simposis o reunions científiques sobre els nous fàrmacs, sinó de donar de forma asèptica la informació detallada de tots els efectes secundaris, senyals d'alarma que vagin sortint. Actualment sóc president de la Societat Internacional de Farmacologia Cardiovascular i una de les nostres prioritats ha estat endegar una pàgina web, de la que en te cura Prous Science, dirigida pel Prof. Juan Tamargo de Madrid, per educar sobre tots aquests aspectes als cardiòlegs i metges en general de tot el món, amb especial

èmfasi als països en vies de desenvolupament. Tothom que la vulgui consultar ho pot fer. L'adreça és www.isccpcardio.org. Amb tota aquesta informació el metge podrà prendre la millor decisió però sempre després d'haver escoltat molt atentament al malalt i de saber si els medicaments l'hi poden provocar intolerància. En qualsevol cas el metge ha de receptar els medicaments necessaris però sense excedir-se en el nombre ni en la dosificació.

Pel que fa referència als nous procediments diagnòstics i terapèutics, deixeu-me dir unes pinzellades sobre l'efecte de les radiacions d'alguns dels nous mètodes diagnòstics i sobre la necessitat de quan s'ha d'aconsejar la cirurgia cardíaca a la gent de més de 80-90 anys.

Quant a l'efecte de les radiacions sobre el cos humà és bo prendre precaucions doncs després de l'impacte sobre la salut de les bombes d'Hiroshima i Nagasaki, aquest és un tema molt sensible. Tots sabem que els raigs X, a dosis altes i sense protecció, havien provocat efectes secundaris greus als metges, encara que menys al malalt. El problema està que algunes tècniques utilitzades actualment com les coronariografies, les tècniques isotòpiques i els scanners representen una radiació equivalent a vegades a 500 radiografies. Això és un perill real, que se suposa que és inferior al 0,1%, de provocar efectes secundaris greus si aquestes tècniques s'apliquen de forma repetida. Hi ha tècniques en canvi molt segures en tots els aspectes com són l'ECG i l'ecocardiografia. També la ressonància magnètica és segura i no irradia la qual cosa és molt important però te l'inconvenient de la incomoditat. De tota manera quan es puguin veure be les coronàries, jo crec que això passarà abans de 10 anys, desplaçarà completament als scanners computoritzats multi-tall. En l'actualitat aquests es fan servir bastant com a tècnica no invasiva per visualitzar les coronàries perquè donen informació igual o a vegades superior a la coronariografia. Això en determinades circumstàncies pot ser molt útil, com per exemple en cas d'una persona jove amb molts antecedents familiars de cardiopatia isquèmica i amb factors de risc, que vol saber realment com estan les seves coronàries. Un cas paradigmàtic que hem vist recentment és el d'un senyor d'uns 40 anys que te un germà bessó que ha tingut un infart de miocardi per oclusió de la descendent anterior proximal fa pocs dies, i te els mateixos factors de risc d'ell. Degut a això se li va practicar un scanner multi tall i curiosament presentava una estenosi coronària en el mateix lloc i del mateix grau que la que havia provocat l'infart al seu germà. També es fan a vegades per "pressió social". Un cas d'aquests va passar fa poc als Estats Units, on el que havia estat president de l'empresa més important del món, va tenir un infart de miocardi que va necessitar 5 bypass, malgrat que feia "jogging" sovint i no tenia hipertensió. Això va aixecar l'alarma i el nou president es va veure obligat a fer-se un scanner multital que va sortir be. El president sortint era en Bill Clinton, i l'entrant, naturalment, en George Bush.

I parlant de gent molt coneguda o recomenada, és ben cert que sovint els metges responsables d'atendre'ls no els saben tractar

doncs es creuen en la necessitat de fer totes les proves inimaginables i no guarden una relació metge/malalt amb pla d'igualtat. I això no sols passa a Espanya, sinó també als països més desenvolupats. Recentment hem pogut comprovar com es practicava una coronariografia innecessària a un malalt que tenia una insuficiència renal i que va acabar amb diàlisi i les coronàries netes com una patena.

Per últim, un toc d'atenció per les tècniques invasives i la cirurgia agressiva com és la cardíaca, amb malalts de més de 85-90 anys. Només les aconsellem quan el malalt té símptomes que l'hi interfereixin la vida diària. En aquest cas tinc clar que s'ha d'arribar fins la cirurgia cardíaca si cal, sempre que l'edat biològica del malalt ho permeti. Un exemple clar de la necessitat d'actuar és el malalt que té una estenosi aòrtica severa amb dispnea i angina i té més de 85 anys. Temps enrera vàrem operar-ne a un en aquestes circumstàncies i va anar molt bé. Pocs anys després la seva dona ens va venir a veure i tenia crisis de subedema agut de pulmó de repetició i angina de petits esforços. Edat 90 anys. El mateix cirurgjà, el nostre company d'Acadèmia Dr. J.M. Caralps, la va operar i també va ser un èxit. Però així i tot no sóc partidari d'actuacions agressives si el malalt està asimptomàtic. Inclòs malalts que han tingut un infart per suboclusió del tronc comú, pot ser que visquin anys amb la medicació adequada sense necessitat d'exposar-los a riscos que a aquesta edat són més perillosos.

Com a conclusió m'agradaria dir:

1. Donar la medicació necessària però no excedir-se ni en el nombre de fàrmacs ni en la dosificació.
2. No canviem sistemàticament fàrmacs que van bé per altres semblants que tenen estadísticament alguns avantatges després de "torturar" les dades.
3. Prenem les nostres decisions després de llegir els articles originals i de comprovar si els possibles avantatges no poden estar contrarestats per efectes secundaris.
4. Les guies d'actuació de les societats científiques han de ser un referent molt valuós, però no s'han de seguir a cegues doncs l'experiència clínica del metge ha de comptar, i molt.
5. Apliquem o aconsellem els nostres tractaments després d'una freda reflexió sobre avantatges i inconvenients, prescindint dels status social o econòmic del malalt. A vegades el risc més greu és ser famós o estar molt recomanat, i trobar-se amb un metge que se sent aclaparat per la responsabilitat.
6. Siguem molt curosos a l'hora d'aconsellar exploracions agressives o cirurgia, sobretot a gent molt gran que tenen pocs símptomes. No tinguem por de fer-ho si cal, però valorem primer amb molta cautela quina és la relació risc/benefici.

Acabem com hem començat, no oblidem mai la màxima llatina "*Primum non nocere*".